

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 février 2008

FORSTEO 250 µg / ml, solution pour injection en stylo pré-rempli
B/1, 3ml en stylo prérempli – Code CIP : 3622162

Laboratoires LILLY FRANCE SA

tériparatide

Médicament d'exception

Liste I

Date de l'AMM : 10 juin 2003 (procédure centralisée)

Date du dernier rectificatif d'AMM : 12 juillet 2007 (extension d'indication dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fracture)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication « traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fracture»

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

tériparatide

1.2. Indications

« Traitement de l'ostéoporose **chez les patients à risque élevé de fracture** : ostéoporose post-ménopausique et **ostéoporose masculine**.
Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche a été observée. »

Note :
Il est précisé dans le paragraphe 5.1 (propriétés pharmacodynamiques) du RCP que : « l'identification des femmes et des hommes à risque élevé de fractures qui pourraient bénéficier d'un traitement doit être faite sur la base des facteurs de risque indépendants, par exemple, une densité minérale osseuse (DMO) basse, l'âge, des antécédents de fractures, des antécédents familiaux de fracture de hanche, un remodelage osseux élevé ou un indice de masse corporelle bas ».

1.3. Posologie

La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour, par injection sous-cutanée au niveau de la cuisse ou de l'abdomen.
Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection.
Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.
La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois.
Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.
D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patientes après l'interruption du traitement par FORSTEO.
(Cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC (2007)

H	:	Hormones systémiques
H05	:	Médicaments de l'équilibre calcique
H05 A	:	Hormones parathyroïdiennes
H05 AA	:	Hormones parathyroïdiennes
H05 AA 02	:	Tériparatide

<u>Ostéoporose masculine</u>

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

<u>Médicaments de comparaison</u>

Aucun médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique n'a l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

Médicaments à même visée thérapeutique

- FOSAMAX 10 mg (acide alendronique) et génériques indiqués dans le « traitement de l'ostéoporose masculine »
- ACTONEL 35 mg (risédronate) indiqué dans le « traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture ».

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'extension d'indication de FORSTEO (tériparatide) dans l'ostéoporose masculine repose sur les résultats d'une étude densitométrique GHAJ réalisée entre juillet 1997 et décembre 1998.

➢ Etude GHAJ[1]

Objectif : démontrer la supériorité de FORSTEO à la posologie de 20 µg ou 40 µg par rapport au placebo pour l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) chez 437 hommes (âge moyen 58.7 ans) ayant une ostéoporose idiopathique ou d'origine hypogonadique (définie par un faible taux de testostérone libre ou une FSH ou une LH élevée).

Méthodologie :
Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle.

Critères d'inclusion :
- âge : de 30 à 85 ans ;
- ostéoporose primitive idiopathique ou d'origine hypogonadique ;
- DMO lombaire ou col fémoral ou hanche totale ≤ -2.

Critères de non-inclusion :
- ostéoporose de type secondaire (endocrinopathies, syndrome de malabsorption, ostéoporose cortisonique) ou par anomalie du métabolisme osseux autre que celle entrant dans le cadre d'une ostéoporose primitive (maladie de Paget, ostéodystrophie rénale, ostéomalacie, interaction médicamenteuse) ;
- survenue d'épisodes de lithiase urinaire dans les deux ans précédant la randomisation ;
- antécédent de traitement à visée anti-ostéoporotique :
  - soit administré de façon prolongée : 2 mois ou plus au cours des 12 mois précédant l'inclusion (bisphosphonate par voie orale) ou 2 mois ou plus au cours des 24 mois précédant l'inclusion (fluor) ou au cours des 24 mois précédant l'inclusion et ce quelle que soit la durée de traitement (bisphosphonate administré par voie intraveineuse) ;
  - soit débuté de façon trop proche de l'inclusion : au cours des 2 mois précédents pour la calcitonine, au cours des 3 mois précédents pour les bisphosphonates et au cours des 6 mois précédents pour le fluor ou tout traitement hormonal.

Traitements :
Les patients ont été randomisés en 3 groupes et ont reçu soit :
- FORSTEO 20 µg/jour (n =151)
- FORSTEO 40 µg/jour (n=139)
- Placebo (n=147)

Tous les patients ont également reçu une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et en vitamine D (400 à 1200 UI).

---

[1] Orwoll et al. The effect of teriparatide therapy on Bone density in Men With Osteoporosis. Journal of Bone and mineral research 2003; 18 (1) : 9-17.

Durée du traitement :
Le protocole prévoyait une durée de traitement de 24 mois. Cependant, en raison d'ostéosarcomes observés chez le rat, l'étude a été prématurément arrêtée en décembre 1998, la durée médiane de suivi a donc été de 10.8 mois dans le groupe placebo et de 10.3 mois dans le groupe FORSTEO 20 µg.

Note : cette durée de traitement a été jugée acceptable par le CHMP.

Critère principal d'évaluation : variation de la DMO lombaire

Résultats :
Le protocole prévoyait une analyse principale des résultats en ITT. La posologie retenue par l'AMM dans cette indication étant de 20 µg/j, seuls les résultats dans ce groupe sont présentés.
A l'inclusion, 35% des patients avaient un antécédent de fracture vertébrale et 59%, un antécédent de fracture périphérique. Moins de 15% des patients avaient préalablement reçu un traitement anti-ostéoporotique.

Tableau n°1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Paramètres	**Placebo** **n = 147**	**FORSTEO 20 µg** **n = 151**
Âge moyen (ans)	59± 13	59± 13
IMC moyen (kg/m²)	25± 4	25± 4
faible taux de testostérone libre (%)	50	48
T-score lombaire	-2,4 ± 1,2	-2,0 ± 1,3
T-score fémoral	-2,7 ± 0,8	-2,6 ± 0,8
T-score Hanche totale	-1,9 ± 0,8	-1,8 ± 0,8
Antécédent de traitement anti-ostéoporotique	12%	15%
Antécédent de fractures vertébrales (%)	57 (38,8%)	50 (33,1%)
Antécédent de fractures non vertébrales (%)	79 (53,7%)	100 (66,2%)
Tout antécédent de fracture (%)	103 (70,1%)	114 (75,5%)

Tableau n°2 : Variation de la DMO lombaire (critère principal) et hanche totale (critère secondaire) à 12 mois par rapport à la valeur initiale (%)

	Placebo **(n=147)**	**FORSTEO 20 µg** **(n = 151)**	**p**
DMO lombaire			
0.n	143	141	
DMO initiale moyenne (g/cm^2)	0,85 ± 0,14	0,89 ± 0,15	NS
Variation moyenne (g/cm^2)	0,01 ± 0,03	0,05 ± 0 ,04	<0,001
Variation moyenne en pourcentage (%)	0,54 ± 4,19	5,73 ± 4,46	<0,001
Hanche totale			
n	137	135	
DMO initiale moyenne (g/cm^2)	0,83 ± 0,11	0,84 ± 0,10	NS
Variation moyenne (g/cm^2)	0,00 ± 0,02	0,01 ± 0,02	0,017
Variation moyenne en pourcentage (%)	0,41 ± 2,77	1,14 ± 2,89	0,040

	Placebo (n=147)	FORSTEO 20 µg (n = 151)	p
Col fémoral			
n	137	135	
DMO initiale moyenne (g/cm^2)	0,70 ± 0,11	0,71 ± 0,10	NS
Variation moyenne (g/cm^2)	0,00 ± 0,03	0,01 ± 0,03	0,013
Variation moyenne en pourcentage (%)	0,36 ±3,95	1,44 ± 3,61	0,038

Après 12 mois de traitement, la DMO a augmenté par rapport au placebo au rachis lombaire (5.3 %) et à la hanche totale (0.7%). Au col fémoral, la différence a été de 1.1%.

➢ Autres données

Etude GHBJ[2])

Trois cent cinquante cinq (355) patients issus de l'étude GHAJ ayant reçu du tériparatide 20 µg ou 40 µg ou le placebo pendant l'essai GHAJ ont été suivis en ouvert. Les patients pouvaient recevoir des traitements anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, testostérone) durant cette phase. L'objectif principal de cette étude de suivi était d'évaluer la tolérance.

Compte tenu de l'objectif de cette étude, de sa méthodologie et de son analyse, les résultats ne sont considérés que comme indicatifs.

Sur les 355 patients suivis, les données sur l'incidence des fractures vertébrales à 30 mois n'étaient disponibles que pour 248 patients ayant initialement été traités par tériparatide 20 µg ou le placebo.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le placebo et le tériparatide ni à la posologie de l'AMM (20 µg) ni à la posologie de 40 µg sur l'incidence des fractures vertébrales quelque soit leur gravité.

Données versus comparateurs actifs

On ne dispose d'aucune étude comparative versus traitement de référence alendronate (FOSAMAX) ou risédronate (ACTONEL) dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

3.2. Tolérance

Les données de tolérance de FORSTEO (tériparatide) dans l'extension d'indication « ostéoporose masculine » sont issues de l'étude pivot GHAJ et de l'étude observationnelle de cohorte GHBJ. Le profil de tolérance de FORSTEO chez l'homme n'a pas différé de celui observé chez la femme. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par FORSTEO ont été : nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses.

Le plan de gestion de risque européen intègre la surveillance des risques d'ostéosarcome, d'hypercalcémies et d'hypotension orthostatique.

---

[2] Kaufman. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis : treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int 2005;16:510-516.

3.3. Conclusion

Dans une étude contrôlée versus placebo, il a été démontré que FORSTEO (tériparatide) augmentait significativement la masse osseuse lombaire par rapport au placebo chez des hommes âgés en moyenne de 59 ans ayant un T-score moyen de l'ordre de -2,2 au rachis lombaire et de –2,7 au col fémoral, dont 36% avaient une fracture vertébrale prévalente à l'inclusion. L'efficacité anti-fracturaire de FORSTEO n'a pas été démontrée chez l'homme. Par ailleurs, on ne dispose d'aucune étude comparative versus traitement de référence.

Les effets indésirables observés ont été conformes au profil de tolérance déjà connu de cette spécialité.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.
Chez l'homme, FORSTEO augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée.
FORSTEO est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques chez les patients ayant une ostéoporose idiopathique ou associée à un hypogonadisme, lorsque le traitement étiologique de celle-ci est insuffisant ou inapproprié.

Intérêt en termes de Santé Publique

Le fardeau de santé publique induit par l'ostéoporose chez l'homme est difficilement quantifiable. L'amélioration de la prévention des fractures du col du fémur chez la personne âgée constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO).
Au vu des données disponibles (notamment, l'absence de comparaison aux traitements existants et de démonstration versus placebo d'un effet sur le risque fracturaire), l'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie qui pourrait éventuellement être attendu de cette spécialité ne peut être quantifié.
De plus la transposabilité des résultats des études à la pratique clinique n'est pas assurée (notamment, le profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients des études et une préoccupation sur l'observance par les patients de ce traitement injectable quotidien).
Aucun élément ne permet donc de présumer que FORSTEO apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.
En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FORSTEO dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
FORSTEO est un médicament de première ou de deuxième intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.
Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données comparatives aux bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose masculine, la Commission de la transparence considère que FORSTEO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'ostéoporose masculine étant « secondaire » dans plus de la moitié des cas, il importe de traiter les causes associées (endocrinopathies surtout) et d'obtenir l'éviction des « facteurs toxiques » (tabac, alcool). Une activité physique régulière en charge et la correction d'éventuelles carences d'apport en calcium et vitamine D sont également conseillées.
En dehors du traitement étiologique et de la supplémentation en calcium et vitamine D, les bisphosphonates (alendronate - FOSAMAX® 10 mg en prise quotidienne et risédronate - ACTONEL® 35 mg en prise hebdomadaire) et le tériparatide (FORSTEO) sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

Chez l'homme, il a été démontré que FORSTEO et les bisphosphonates augmentent la masse osseuse mais leur efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée.
Comme chez la femme, FORSTEO doit être réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales.

4.4. Population cible

La population cible de FORSTEO dans l'extension d'indication chez l'homme est constituée par l'ensemble des hommes ayant une ostéoporose sévère, c'est à dire compliquée d'au moins deux fractures vertébrales.

A titre indicatif, en l'absence de données épidémiologiques françaises, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique (T score < -2,5) peut être estimée à partir d'une étude américaine. Elle serait comprise entre 3 et 6% chez l'homme de plus de 50 ans[3]. En extrapolant ces données à la population française (INSEE 1er janvier 2007, n = 9 750 000), il y'aurait entre 300 000 et 585 000 hommes atteints d'ostéoporose en France.

On ne dispose pas de données épidémiologiques concernant le nombre d'hommes ostéoporotiques ayant des fractures vertébrales en France.
Cependant, à titre indicatif, en se basant sur les études européennes (EVOS 1999 et Salmelson 2006), 12% des hommes ostéoporotiques auraient une fracture vertébrale radiologique.
La population des hommes français ostéoporotiques ayant une seule fracture vertébrale radiologique serait donc comprise entre 36 000 et 72 000 patients.
Cependant, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la population des hommes ostéoporotiques ayant au moins deux fractures vertébrales.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

4.5.1 Périmètre de remboursement
Traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales.

4.5.2 Conditionnement : le conditionnement en boîte de 1 stylo pré-rempli de 3 ml contient750 µg de tériparatide et est adapté à 28 jours de traitement.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

4.5.4 Médicament d'exception

[3] Looker AC et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHAES III. J Bone Mineral Res 1997;12 : 1761-8